



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT

EIDGENÖSSISCHES AMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationale Klassifikation: C 07 d 57/02

Gesuchsnummer: 13881/69  
(Teilgesuch von 13633/66)

Anmeldungsdatum: 21. September 1966, 16 Uhr

Patent erteilt: 15. November 1969

Patentschrift veröffentlicht: 31. Dezember 1969

v

## HAUPTPATENT

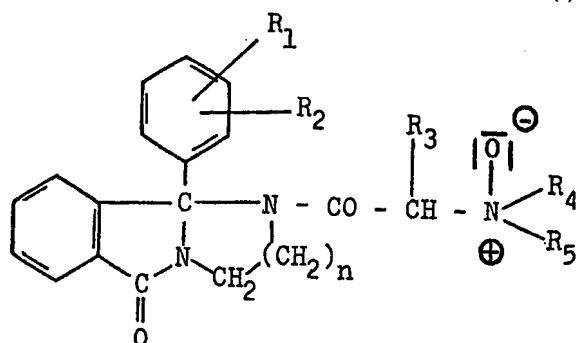
J. R. Geigy AG, Basel

## Verfahren zur Herstellung von neuen, kondensierten heterocyclischen Verbindungen

Dr. Wilfried Graf, Binningen, ist als Erfinder genannt worden

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen, kondensierten heterocyclischen Verbindungen.

Verbindungen der allgemeinen Formel I,



in welcher

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> je Wasserstoffatome, niedere Alkyl- oder Alkoxygruppen oder Halogenatome,R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe,R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> je niedere Alkyl-, Hydroxyalkyl- oder Benzylgruppen, wovon eine im Phenylkern substituiert sein kann, durch insgesamt höchstens zwei der folgenden Gruppen, niedere Alkyl- und/oder Alkoxy-, Hydroxy-, Halogen- oder die Methylendioxygruppen, oderR<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> zusammen mit dem anliegenden Stickstoffatom den Piperidino-, 1-Pyrrolidiny-, Morpholino- oder 4-Methyl-1-piperazinyl-rest und

n 1, 2 oder 3 bedeuten,

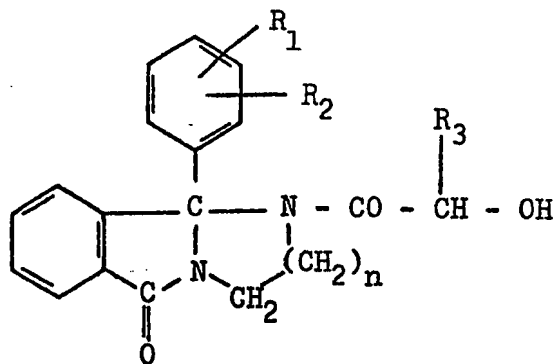
sind bisher nicht bekannt geworden. Wie nun gefunden wurde, besitzen diese neuen Verbindungen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, insbesondere entzündungshemmende, analgetische, hypotensive, spasmolytische, sedative und antitussive Wirksamkeit. Sie können oral, rektal oder in Form wässriger Lösungen auch parenteral, z.B. zur Behandlung von rheumatischen und andern entzündlichen Krankheiten, zur Linderung und Be-

hebung von Schmerzen, von Hustenreizen oder Erregungszuständen verschiedener Genese verabreicht werden.

In der Verbindungen der allgemeinen Formel I und den zugehörigen Zwischenprodukten sind R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> als niedere Alkyl- oder Alkoxygruppen, z.B. die Methyl-, Äthyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl- oder tert. Butylgruppe bzw. die Methoxy-, Äthoxy-, n-Propoxy-, Isopropoxy-, n-Butoxy-, Isobutoxy- oder sek. Butoxygruppe, und als Halogenatom, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Fluoratom. Eine niedere Alkylgruppe R<sub>3</sub> ist beispielsweise die Methyl-, Äthyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl- oder Isobutylgruppe. R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> sind unabhängig voneinander z.B. durch Methyl-, Äthyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, 2-Hydroxy-äthyl-, 2-Hydroxypropyl-, 3-Hydroxypropyl-, 2-Hydroxy-1-methyläthyl-, 2-Hydroxybutyl-, 3-Hydroxybutyl-, 4-Hydroxybutyl-, 2-Hydroxy-1-methylpropyl-, 3-Hydroxy-1-methylpropyl-, Benzyl-, o-Fluorbenzyl-, m-Fluorbenzyl-, p-Fluorbenzyl-, m-Chlorbenzyl-, p-Chlorbenzyl-, m-Methylbenzyl-, p-Propylbenzyl-, p-Methoxybenzyl-, p-Äthoxybenzyl-, 3,4-Dimethoxybenzyl-, 3,4-Methylenedioxybenzyl-, m-Hydroxybenzyl- oder 3-Methoxy-4-hydroxybenzylgruppen verkörpert.

Zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I setzt man einen reaktionsfähigen Ester einer Verbindung der allgemeinen Formel II,

(II)

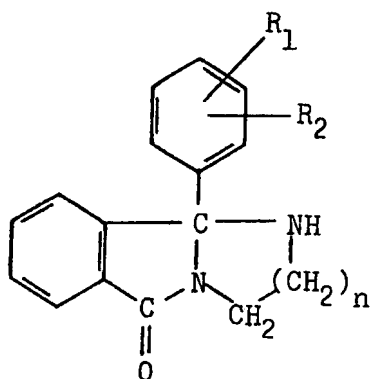


in welcher  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $n$  die unter Formel I angegebene Bedeutung haben, insbesondere ein Halogenid, einen Arensulfonsäure- oder Methansulfonsäureester, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III,

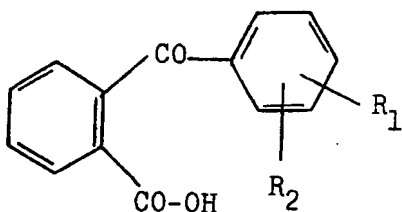


in welcher  $R_1$  und  $R_2$  unabhängig voneinander, wie auch zusammen mit dem anliegenden Stickstoffatom die unter Formel I angegebene Bedeutung haben, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels um, und führt die erhaltene Verbindung in das N-Oxid über. Die Umsetzungen werden beispielsweise bei Raumtemperatur oder erhöhten Temperaturen bis ca. 120° in geeigneten Lösungs- oder Verdünnungsmitteln, wie überschüssigem Amin, Wasser, Alkanolen, Dialkyläthern, Dioxan, Tetrahydrofuran, Benzol oder Toluol, durchgeführt. Als säurebindendes Mittel dient vorzugsweise ein Überschuss an Amin der allgemeinen Formel III, ferner kann z.B. auch eine tertiäre organische Base, wie Triäthylamin, Dimethylanilin oder Pyridin, Verwendung finden.

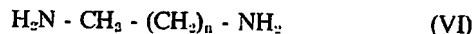
Die heterocyclischen Ausgangsstoffe, d.h. die reaktionsfähigen Ester von Verbindungen der allgemeinen Formel II, sind ihrerseits z.B. durch Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel IV,



in welcher  $R_1$ ,  $R_2$  und  $n$  die unter Formel I angegebene Bedeutung haben, mit Halogeniden, insbesondere Chloriden oder Bromiden, oder mit Anhydriden von niedern  $\alpha$ -Halogen-,  $\alpha$ -Arensulfonyl- oder  $\alpha$ -Methansulfonyloxyalkansäuren in An- oder Abwesenheit geeigneter Lösungs- oder Verdünnungsmittel, wie z.B. Chlorbenzol oder Dimethylformamid, in der Wärme, z.B. bei Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, herstellbar. Die Verbindungen der allgemeinen Formel IV entstehen z.B. beim Erhitzen von o-Benzoylbenzoesäuren der allgemeinen Formel V,



mit Alkandiaminen der allgemeinen Formel VI,



wobei  $R_1$ ,  $R_2$  und  $n$  die unter Formel I angegebene Bedeutung haben, vorzugsweise auf Temperaturen von 120-180° in An- oder Abwesenheit von organischen Lösungsmitteln, wie z.B. Chlorbenzol, o-Dichlorbenzol, Toluol, Xylol, Amylalkohol.

Zur Herstellung von N-Oxiden können die durch Umsetzen von Verbindungen der allgemeinen Formel II mit Verbindungen der allgemeinen Formel III erhaltenen Reaktionsprodukte mit einem sauerstoffabgebenden Mittel, beispielsweise, wässrigem Wasserstoffperoxid, behandelt werden. Die Oxydation wird vorzugsweise in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel, das unter den Reaktionsbedingungen gegenüber dem Oxydationsmittel genügend stabil ist, wie z.B. Äthanol, durchgeführt.

Zur Verwendung als Arzneistoffe können anstelle freier Basen nicht-toxische Säureadditionssalze eingesetzt werden, d.h. Salze mit solchen Säuren, deren Anionen bei den in Frage kommenden Dosierungen pharmazeutisch annehmbar sind. Ferner ist es von Vorteil, wenn die als Arzneistoffe zu verwendenden Salze gut kristallisierbar und nicht oder wenig hygroscopisch sind. Zur Salzbildung mit Verbindungen der allgemeinen Formel I können z.B. die Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Äthansulfonsäure,  $\beta$ -Hydroxyäthansulfonsäure, Essigsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Citronensäure, Milchsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, Phenyllessigsäure, Mandelsäure und Embonsäure verwendet werden.

Ebenfalls eignen sich zur Verwendung als Arzneistoffe quaternäre Salze z.B. die Methohalogenide und Methosulfate, Äthohalogenide und -sulfate, die Propohalogenide und die Butohalogenide, sowie die N-Oxide der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Die neuen Wirkstoffe werden, wie weiter vorne erwähnt, peroral, rektal und parenteral verabreicht. Die täglichen Dosen bewegen sich zwischen 10 und 1000 mg für erwachsene Patienten. Geeignete Doseneinheitenformen, wie Dragées, Tabletten, Suppositorien oder Ampullen, enthalten vorzugsweise 10-200 mg eines erfindungsgemäßen Wirkstoffs. Ferner kommt auch die Anwendung entsprechender Mengen von nichteinzeldosierten Applikationsformen, wie Sirups, in Betracht.

Doseneinheitenformen für die perorale Anwendung enthalten als Wirkstoff vorzugsweise zwischen 1-90% einer Verbindung der allgemeinen Formel I.

Zu ihrer Herstellung kombiniert man den Wirkstoff z.B. mit festen pulverförmigen Trägerstoffen, wie Lactose, Saccharose, Sorbit, Mannit; Stärken, wie Kartoffelstärke, Maisstärke oder Amylopektin, ferner Laminariapulver oder Citruspulpulver; Cellulosederivaten oder Gelatine, gegebenenfalls unter Zusatz von Gleitmitteln, wie Magnesium- oder Calciumstearat oder Polyäthylenglykolen (Carbowaxen) von geeigneten Molekulargewichten zu Tabletten oder zu Dragée-Kernen. Letztere überzieht man beispielsweise mit konzentrierten Zuckerlösungen, welche z.B. noch arabischen Gummi, Talk und/oder Titandioxyd enthalten können, oder mit einem in leichtflüchtigen organischen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen gelösten Lack. Diesen Überzügen

können Farbstoffe zugeführt werden, z.B. zur Kennzeichnung verschiedener Wirkstoffdosen.

Als Doseneinheitenformen für die rektale Anwendung kommen z.B. Suppositorien, welche aus einer Kombination eines Wirkstoffes oder eines geeigneten Salzes desselben mit einer Neutralfettgrundlage bestehen, oder auch Gelatine-Rektalkapseln, welche eine Kombination des Wirkstoffes oder eines geeigneten Salzes desselben mit Polyäthylenglykolen (Carbowaxen) von geeignetem Molekulargewicht enthalten, in Betracht.

Ampullen zur parenteralen, insbesondere intramuskulären Verabreichung enthalten vorzugsweise ein wasserlösliches Salz eines Wirkstoffes in einer Konzentration von vorzugsweise 0,5-5%, gegebenenfalls zusammen mit geeigneten Stabilisierungsmitteln und Puffersubstanzen, in wässriger Lösung.

Die folgenden Vorschriften sollen die Herstellung von Tabletten und Dragées näher erläutern:

a) 1000 g 1-(N,N-Diäthylglycyl)-9b-phenyl-1,2,3,9b-hexahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-on-N-oxid werden mit 351,60 g Lactose und 339,40 g Kartoffelstärke vermischt, die Mischung mit einer alkoholischen Lösung von 20 g Stearinsäure befeuchtet und durch ein Sieb granuliert. Nach dem Trocknen mischt man 320 g Kartoffelstärke, 400 g Talk, 5,00 g Magnesiumstearat und 64 g kolloidales Siliciumdioxid zu und presst die Mischung zu 10 000 Tabletten von je 250 mg Gewicht und 100 mg Wirkstoffgehalt, die gewünschtenfalls mit Teilerben zur feineren Anpassung der Dosierung versehen sein können.

b) Aus 250 g 1-(N,N-Diäthylglycyl)-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-on-N-Oxid, 175,90 g Lactos und der alkoholischen Lösung von 10 g Stearinsäure stellt man ein Granulat her, das man nach dem Trocknen mit 56,60 g kolloidalem Siliciumdioxid, 165 g Talk, 20 g Kartoffelstärke und 2,50 g Magnesiumstearat mischt und zu 10 000 Dragée-Kernen presst. Diese werden anschliessend mit einem konzentrierten Sirup aus 502,28 g krist. Saccharose, 6 g Schellack, 10 g arabischem Gummi, 0,22 g Farbstoff und 1,5 g Titandioxid überzogen und getrocknet. Die erhaltenen Dragées wiegen je 120 mg und enthalten je 25 mg Wirkstoff.

Das nachfolgende Beispiel erläutert die Herstellung der neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I und von bisher nicht beschriebenen Zwischenprodukten näher, soll jedoch den Umfang der Erfindung in keiner Weise beschränken. Die Temperaturen sind in Celsiusgraden angegeben.

#### Beispiel

32,7 g 1-Chloracetyl-9b-phenyl-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-on werden mit 22 g Diäthylamin 100% in 50 ml Dioxan während einer Stunde unter Rückfluss gekocht. Das Diäthylammoniumchlorid kristallisiert dabei teilweise aus. Nun wird Wasserdampf durchgeleitet, bis das überschüssige Amin und das Dioxan entfernt sind, während das Rohprodukt als Harz zurückbleibt. Nach dem Erkalten gibt man Natronlauge bis zu phenolphthaleinalkalischer Reaktion zu und löst das Reaktionsprodukt unter Schütteln in 100 ml Äther. Die ätherische Lösung wird bei ca. 30° mit 30 ml 2n Bromwasserstoffsäure extrahiert, und die saure Lösung mit 30 ml frischem Äther gewaschen. Beim Abkühlen auf ca. 5° kristallisiert das 1-(N,N-Diäthylglycyl)-9b-phenyl-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-on-hydrobromid aus. Es wird in 100 ml wasserfreiem Äthanol gelöst und durch Zugabe von Äther wieder ausgefällt. Man erhält so reines Hydrobromid vom Smp. 225-

229° (unter Zersetzung). Die freie Base wird aus der wässrigen Lösung des Hydrobromids durch Zugabe von Natronlauge, Ausschütteln mit Äther und Abdampfen des Äthers aus dem getrockneten Extrakt gewonnen.

36,3 g 1-(N,N-Diäthylglycyl)-9b-phenyl-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-on werden in 250 ml Äthanol gelöst und mit 12 ml einer 28%igen wässrigen Lösung von Wasserstoffperoxid versetzt. Das Gemisch wird 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Beim vorsichtigen Einengen kristallisiert das N-Oxid aus.

Die im obigen Beispiel benötigte 1-Chloracetyl-Verbindung wird z.B. wie folgt hergestellt:

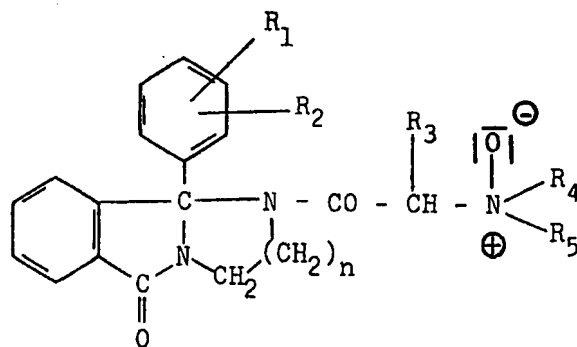
22,6 g o-Benzoylbenzoesäure werden in 7,2 g Äthylendiamin eingetragen und die Mischung allmählich auf 140° erhitzt, wobei das überschüssige Äthylendiamin und das bei der Reaktion freigesetzte Wasser abdestillieren. Nach zweistündigem Rühren bei 140° wird die Schmelze erkalten gelassen und durch Zugabe von wenig Benzol zur Kristallisation gebracht. Nach dem Umkristallisieren aus Benzol erhält man das reine 9b-Phenyl-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-on vom Smp. 150-151°.

25 g des vorgenannten Produktes werden mit 34,2 g Chloressigsäureanhydrid in 100 ml Chlorbenzol 30 Minuten unter Rückfluss gekocht. Nach dem Eindampfen unter Vakuum wird der Rückstand aus Äthylacetat umkristallisiert, wobei man das 1-Chloracetyl-9b-phenyl-1,2,3,9b-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-on vom Smp. 156-158° erhält.

#### PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung von neuen, kondensierten heterocyclischen Verbindungen der allgemeinen Formel I.

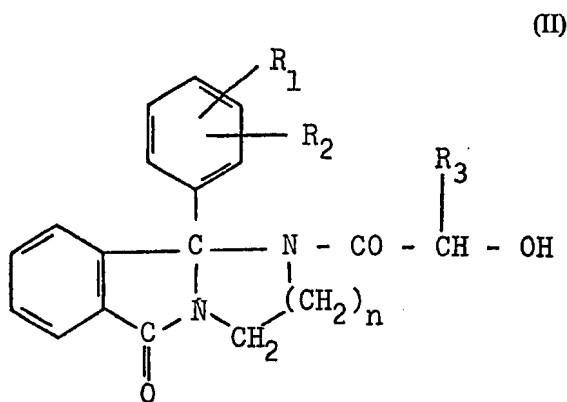
(I)



in welcher

- 35 R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> je Wasserstoffatome, niedere Alkyl- oder Alkoxygruppen oder Halogenatome,  
 R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe,  
 R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> je niedere Alkyl-, Hydroxyalkyl- oder Benzylgruppen, wovon eine im Phenylkern substituiert sein kann, durch insgesamt höchstens zwei der folgenden Gruppen, niedere Alkyl- und/oder Alkoxy-, Hydroxy-, Halogen- oder die Methylenedioxygruppen, oder  
 40 R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> zusammen mit dem anliegenden Stickstoffatom den Piperidino-, 1-Pyrrolidinyl-, Morpholino- oder 4-Methyl-1-piperazinyl-rest und  
 45 n 1, 2 oder 3 bedeuten,

dadurch gekennzeichnet, dass man einen reaktionsfähigen Ester einer Verbindung der allgemeinen Formel II,



in welcher  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $n$  die unter Formel I angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III,



in welcher  $R_4$  und  $R_5$  unabhängig voneinander, oder zusammen mit dem anliegenden Stickstoffatom die unter Formel I angegebene Bedeutung haben, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels umgesetzt und die erhaltene Verbindung in das N-Oxid überführt.

J. R. Geigy AG